UNIVERSITE PARIS - VAL-DE-MARNE

- FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL -

ANNEE 1973

33

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(diplôme d'ETAT)

par

LEROUX PATRICK

né le 19 juillet 1947 à NANTES (44)

Présentée et soutenue publiquement le :

- LE RISQUE THYROIDIEN D'UN NOUVEAU CORONO DILATATEUR A PROPOS DE DEUX NOUVEAUX CAS -

Président : Monsieur le Professeur Jean HAZARD

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

Président : Monsieur le Professeur BEAUMONT

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

Doyen : Monsieur le Professeur RAPIN

Assesseurs : Monsieur le Professeur DUVAL
Monsieur le Professeur Agrégé FERRANE

PROFESSEURS TITULAIRES ET A TITRE PERSONNEL

ANATOMIE - PATHOLOGIQUE	Pr. GOUYGOU
BIOCHIMIE	Pr. GONNARD
CARDIOLOGIE	Pr. HATT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. GERMAIN
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. DEBEYRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. GALEY
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. DREYFUS
MEDECINE INTERNE	Pr. BEAUMONT
MEDECINE INTERNE	Pr. HAZARD
NEUROLOGIE	Pr. BARBIZET
PNEUMOLOGIE	Pr. CHRETIEN
REANIMATION MEDICALE	Pr. RAPIN
RHUMATOLOGIE	Pr. VILLIAUMEY
UROLOGIE	Pr. AUVERT

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS SANS CHAIRES ET PROFESSEURS ASSOCIES

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pr. DUVAL
BIOCHIMIE	Pr. ROSA
DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE	Pr. TOURAINE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. BADER
HISTOLOGIE	Pr. CHEVREAU
NEPHROLOGIE	Pr. LAGRUE
PEDIATRIE	Pr. LEPERCQ
PHYSIOLOGIE	Pr. LAURENT
PSYCHIATRIE	Pr. BOURGUIGNON
RADIOLOGIE THERAPEUTIQUE	Pr. PIERQUIN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

ANATOMIE	Pr. Ag. KENESI
ANATOMIE-PATHOLOGIQUE	Pr. Ag. PINAUDEAU
ANESTHESIOLOGIE	Pr. Ag. HUGUENARD
BIOCHIMIE	Pr. Ag. BOIGNE
BIOPHYSIQUE	Pr. Ag. GALLE Pr. Ag. HERSZBERG Pr. Ag. MORETTI
CARDIOLOGIE	Pr. Ag. ACAR Pr. Ag. VERNANT
CHIRURGIE GENERALE	Pr. Ag. JULIEN Pr. Ag. LATASTE Pr. Ag. MEILLIERE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Pr. Ag. BOMBART
CHIRURGIE PLASTIQUE	Pr. Ag. GRELLET

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE	Pr. Ag. CACHERA
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Pr. Ag. GAUTRAY
HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Pr. Ag. SULTAN
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	Pr. Ag. BERTHELOT Pr. Ag. FOUET Pr. Ag. LE PARCO Pr. Ag. LE QUINTREC Pr. Ag. CATTAN
HISTOLOGIE	Pr. Ag. POIRIER
MALADIES INFECTIEUSES	Pr. Ag. LAFAIX
MEDECINE INTERNE	Pr. Ag. CACHIN Pr. Ag. PORTOS Pr. Ag. JACOTOT
MEDECINE INTERNE ET HEMATOLOGIE	Pr. Ag. ROCHANT
NEPHROLOGIE	Pr. Ag. WEIL
NEUROLOGIE	Pr. Ag. DEGOS Pr. Ag. CATHALA
NEURO-CHIRURGIE	Pr. Ag. CARON Pr. Ag. HURTH
NEURO-RADIOLOGIE	Pr. Ag. DEBRUN
OPHTALMOLOGIE	Pr. Ag. COSCAS
PARASITOLOGIE	Pr. Ag. HOUIN
PATHOLOGIE COMPAREE	Prof. Ag. FRIEDMANN
PEDIATRIE	Pr. Ag. BARBET
PHARMACOLOGIE	Pr. Ag. TILLEMENT
PHYSIOLOGIE	Pr. Ag. SEROUSSI
RADIOLOGIE DIAGNOSTIC	Pr. Ag. FERRANE Pr. Ag. VALETTE

A MA FEMME ET A MA FILLE ,

avec toute ma tendresse.

A MES PARENTS,

en témoignage de mon affection.

A MA FAMILLE,

et

A TOUS LES MIENS.

S E R M E N T

SUR MA CONSCIENCE, EN PRESENCE DE MES MAITRES ET DE MES CONDISCIPLES, JE JURE D'EXERCER LA MEDECINE SUIVANT LES LOIS DE LA MORALITE ET DE L'HONNEUR, ET DE PRATIQUER SCRUPULEUSEMENT TOUS LES DEVOIRS ENVERS LES MALADES, MES CONFRERES ET LA SOCIETE.

A NOTRE MAITRE,

Monsieur le Professeur Agrégé Jean HAZARD

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse ; qu'il veuille bien trouver ici un respectueux hommage et l'expression de notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué avec bienveillance.

P L A N

. INTRODUCTION

. RAPPEL DES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE CORDARONE
- effets pharmacologiques,
- effets cliniques.

. PRESENTATION DES OBSERVATIONS
- observation N° 1,
- observation N° 2,
- commentaires.

. CONDITIONS ETIOLOGIQUES

. ETUDE CLINIQUE

. ETUDE PARACLINIQUE

. PHYSIOPATHOLOGIE

. CONCLUSIONS

. BIBLIOGRAPHIE

LE RISQUE THYROIDIEN

d'une nouvelle médication de l'angine de poitrine.

A propos de 2 cas.

La Cordarone ou chlorhydrate d'amiodarone d'introduction récente en thérapeutique, s'est classée d'emblée comme un des meilleurs médicaments actuels dont nous disposons contre la maladie angineuse.

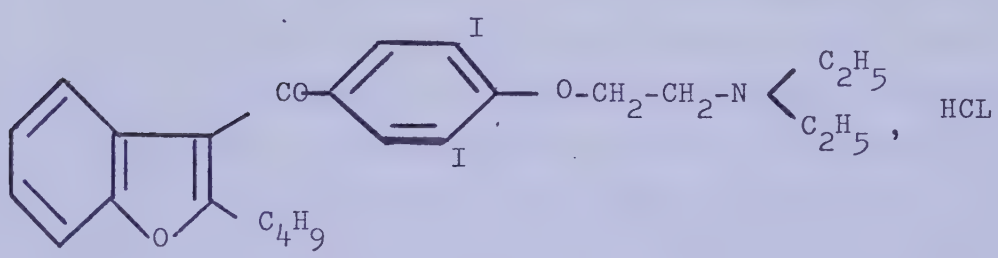
A la suite de sa très large diffusion, quelques effets secondaires ont été décrits et notamment au niveau de la glande thyroïde.
Nous voudrions, dans cette thèse, rappeler à l'occasion de deux nouvelles observations, les différentes manifestations cliniques et biologiques, mais aussi évoquer la physiopathologie et peut-être déduire quelques conclusions à visée prophylactique.

.../...

RAPPEL DES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES DE LA CORDARONE

EFFETS PHARMACOLOGIQUES

CORDARONE est le chlorhydrate de butyl-2 [(diéthylamino-2 éthoxy) - 4 diiodo - 3, 5 benzoyl] - 3 benzofuranne.



Il est à la disposition des cardiologues français depuis 1968.

Sans nous étendre sur sa présentation, disons simplement que son efficacité clinique attestée par plusieurs études provient en partie de ses propriétés pharmacologiques.

En effet, CORDARONE :

- diminue le travail du coeur par réduction des résistances artérielles périphériques,
- accroit l'irrigation du territoire coronaire,
- entraîne parallèlement une diminution de la consommation d'oxygène par le myocarde tout en augmentant ses réserves énergétiques,

.../...

. freine, enfin, sans les bloquer, les récepteurs adrénergiques α et β , protégeant ainsi le myocarde de l'hyperstimulation adrénergique, source d'hypertension artérielle, de tachycardie et de surconsommation d'oxygène (1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6).

EFFETS CLINIQUES

Sur le plan clinique, une amélioration subjective importante et parfois spectaculaire a été constatée dans environ 80% des cas ; cette activité parait constante quelque soit le type des cas. L'efficacité thérapeutique a pu être confirmée par des essais en double insu d'une part (7 - 8 - 9 - 10 - 11), et par l'étude de la tolérance aux épreuves d'effort ou à l'hypoxie provoquée d'autre part (7 - 12 - 13).

Ajoutons que les expérimentations s'adressaient généralement à des lots de malades souffrant de coronaropathies sévères, souvent résistantes aux différentes thérapeutiques déjà employées (I.M.A.O., β-bloquant etc...).

Venant quelque peu tempérer ce bel optimisme et ces résultats flatteurs, quelques effets secondaires ont été décrits :

. thésaurismose cornéenne en 1967 par le Docteur Nègre (14), confirmée par la suite par de nombreux auteurs (14),
. puis surcharge cutanée en 1970,
. quant aux différents aspects du tracé E.C.G., ils témoignent surtout de la bonne imprégnation du myocarde par le produit indispensable à l'efficacité thérapeutique.

.../...

Mais récemment, en 1970, Massin et collaborateurs (15) ont attiré l'attention sur les effets possibles de Cordarone au niveau de la glande thyroïde. Ce travail a été suivi par l'étude très complète de Guinet (16) en 1972.
Cette même année, Rosenthal et collaborateurs (17) rapportent un nouveau cas.
Deux cas récents font l'objet de cette thèse.

Nous relaterons d'abord nos deux observations puis celles des autres auteurs au moyen de tableaux synoptiques, permettant une étude comparative.
Toutefois, étant donné l'hétérogénéité de provenance des différents cas, nous ne dissimulons pas que les explorations n'ont pas été menées selon un protocole identique (et que certaines données sont difficilement comparables.)

.../...

N O S D E U X O B S E R V A T I O N S

P E R S O N N E L L E S

.../...

O B S E R V A T I O N N° 1

Madame Andrée Cha..., 71 ans nous est adressée en Septembre 1971 pour suspicion d'hypothyroïdie.
Le début de la maladie semble remonter au printemps 1969 où apparaissent des douleurs thoraciques évocatrices d'insuffisance coronarienne qui vont augmenter rapidement de fréquence et se terminer par un infarctus du myocarde.
A partir de Janvier 1971, elle recoit 400mg d'amiodarone, 20 jours par mois. L'effet sur la douleur est très vite satisfaisant, mais Madame Cha... devient frileuse, se plaint d'une asthénie inhabituelle, sans aucune modification nette du transit intestinal (pas de majoration de la constipation ancienne).
L'amiodarone est arrêtée le 11 Septembre 1971, soit après 8 mois de traitement.
Dans les antécédents personnels on a retenu :

. à l'âge de 34 ans, l'apparition d'un goître exophtalmique avec amaigrissement et modification du caractère. Cette hyperthyroïdie fut traitée par l'iode avec succès.

. à 57 ans, réapparait une hypertrophie du lobe thyroïdien gauche. Une exploration isotopique est faite dont on ignore, malheureusement, les résultats.

. une hypertension artérielle connue depuis une trentaine d'années.

. aucun antécédent familial de goître n'est retrouvé.

.../...

A l'examen,

l'aspect clinique est évocateur : visage pâle, discrètement bouffi, dépilation incomplète des aisselles et de la portion externe des sourcils, peau sèche, réponse lente d'une voix monocorde aux questions, frilosité.

Le corps thyroïdien n'est pas palpable. Le pouls est à 65/mn, la tension artérielle est à 12,5 - 7.
Sur l'électrocardiogramme : rythme sinusal, séquelle d'infarctus limitée à une onde Q de nécrose en D_3, ischémie sous-endocardique antéro-latérale, amplitudes normales des complexes Q.R.S..

Les examens complémentaires faits à cette date montrent :

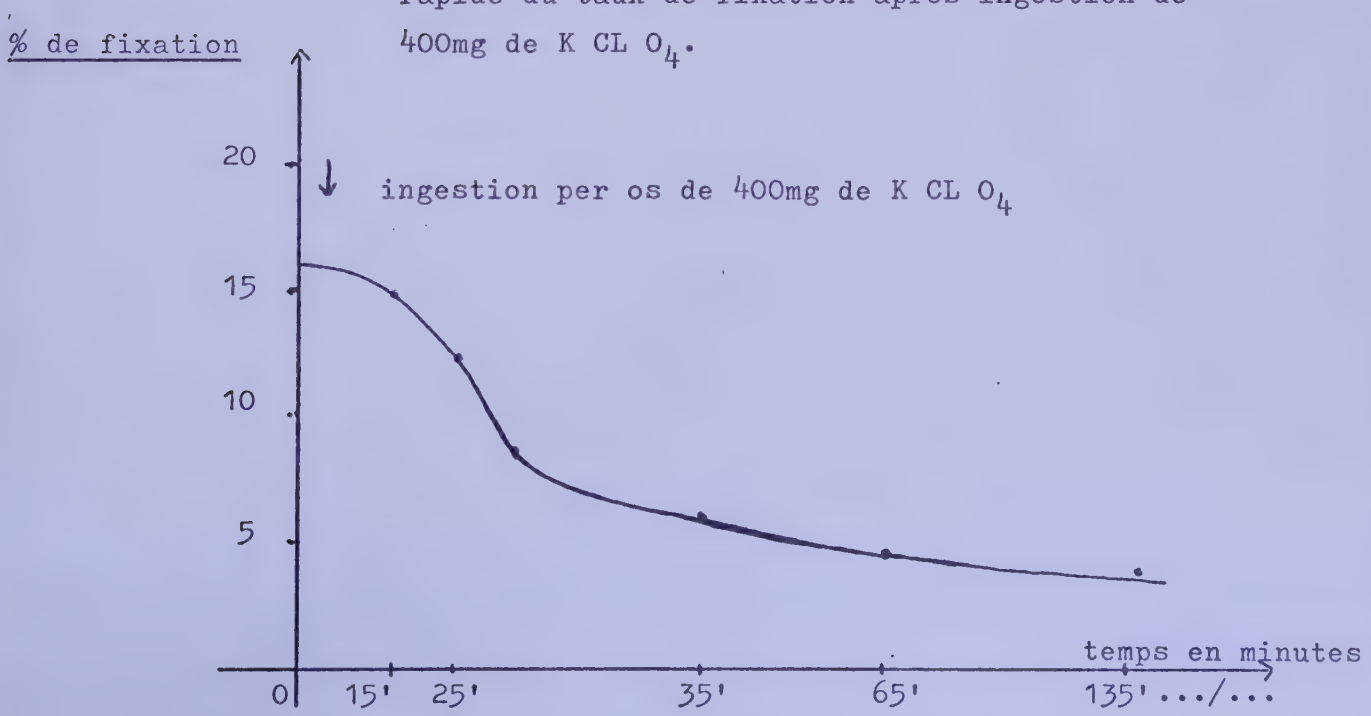
- un réflexogramme achilléen allongé à 440 millisecondes,
- cholestérol total à 3g/litre,
- l'hyperglycémie provoquée, per os, après ingestion de 67g de glucose est normale,
- l'iode total plasmatique est à 270µg/100ml, dont 10,5µg/100 pour la fraction hormonale (en fait contamination de cette fraction par l'iode non hormonal),
- la recherche des anti-corps (auto-anti-corps) anti-thyroïdiens est pour les
  - anti-corps anti-thyroglobuline positive au 1/5 par la technique d'agglutination,
  - anti-corps anti-microsomes, positive au 1/20 en immunofluorescence.

Etant donné l'importance de la saturation iodée, la poursuite des explorations thyroïdiennes est reprise à la fin Décembre 1971.

.../...

A cette date, l'asthénie a régressé, Madame Cha... répond plus vivement et plus précisément aux questions, est moins frileuse.

- le réflexogramme est à 480 millisecondes,
- cholestérol total à 3,05g/litre,
- l'iode total à 120µg/100ml. La thyroxinémie (dosée par compétition) est à 0,65µg/100ml,
- la fixation de l'iode radio-actif mesurée le 31 Décembre 1972 est à :
  - 15% à la 2ème heure,
  - 12% à la 6ème heure,
  - 8,5% à la 24 ème heure,
- à la scintigraphie, le corps thyroïde est normal, d'aspect homogène,
- après stimulation par la T.S.H., les chiffres de fixation demeurent inchangés :
  - 13% à la 2ème heure,
  - 13% à la 6ème heure,
  - 8% à la 24ème heure,
- le dosage de la T.S.H. plasmatique est à 84 unités/ml,
- le test au perchlorate de potassium montre une chute rapide du taux de fixation après ingestion de 400mg de K CL O_4.



.../...

L'évolution spontanée semble favorable : en effet, en Février 1972, l'amélioration clinique est indéniable, le réflexogramme achilléen est normal (280 millisecondes), le cholestérol total est à 2,80g/l, l'iode total à 80µg/100ml, la thyroxinémie (dosée par compétition) à 6,8µg/100ml.
Plusieurs points sont à souligner :

- l'existence d'antécédents d'hyperthyroïdie, même s'ils ont été complétement réversibles,
- le temps de latence bref (8 mois) séparant le début de la prise d'amiodarone et celui des signes d'hypothyroïdie,
- l'élimination très lente de la surcharge iodée, alors que l'amélioration est indéniable : 5 mois après l'arrêt du traitement, l'iode total est à 80µg. Le retard inhabituel à l'élimination de l'iode est explicable par une altération du fonctionnement rénal.
- l'absence de goître et ce d'autant que la stimulation par la T.S.H. est intense (T.S.H. plasmatique élevée à 84mµ/ml, test de Quérido : négatif).

.../...

O B S E R V A T I O N N° 2

Madame Louise Bre..., 77 ans nous est adressée pour bilan d'une hypothyroïdie.

Chez cette hypertendue ancienne, des douleurs angineuses d'effort apparaissent vers l'âge de 67 ans ; elle est traitée par l'amiodarone (400mg par jour) à partir de Octobre 1969.

Dès le mois de Septembre 1970, elle devient asthénique, frileuse et apathique, grossit de 5kg. Le visage se met à enfler.
Aussi, devant ce tableau très évocateur d'hypothyroïdie l'amiodarone est interrompue fin Mai 1971, soit après un traitement de 19 mois environ.

Une première exploration thyroïdienne est effectuée le 2 Juin 1971 (Docteur Debaud) :

- test de Hamolsky élevé à 1,34 (N. de 0,87 à 1,13),
- iode total 37µg/100ml, iode hormonal à 7,6µg/100 (contamination probable de cette fraction par l'iode non hormonal).

Une deuxième exploration thyroïdienne est pratiquée le 4 Janvier 1972 :

- test de Hamolsky à 1,
- l'iode total est encore à 14µg/100, mais l'iode hormonal est effondré à 2,2µg/100ml,
- fixation d'I_{131} :
  - 5% à la 6ème heure,
  - 6% à la 24ème heure,
  - 5,5% à la 48ème heure.

.../...

. la scintigraphie montre un lobe gauche amputé de sa moitié supérieure. Le lobe droit est hypertrophié près du pôle inférieur.

Dans les antécédents, on ne retrouve aucune anomalie, ni chez elle, ni dans la famille.

A l'examen,

le 20 Avril 1972, on constate la persistance de signes d'insuffisance thyroïdienne, une surcharge pondérale (76kg pour 1m58), un aspect un peu bouffi du visage, une peau sèche pâle, une dépilation des sourcils, des aisselles, une voix un peu rauque, frilosité et constipation.
Le corps thyroïde n'est pas palpable.
Le coeur est régulier à 70, les bruits du coeur sont normaux. T.A. 21-10, à la radiographie : cardiomégalie, à l'E.C.G. : bloc de branche, onde T aplatie en D_1, D_3, V_L, V_F, V_5, V_6.

Troisième exploration thyroïdienne le 25 Avril 1972 :

. réflexogramme chilléen : 320 millisecondes,
. cholestérol total à 3g/l,
. iode plasmatique total à 9,5µg/100, thyroxinémie (dosée par compétition) 5,8µg/100ml,
. indice T.B.C. normal à 1,04 ,
. fixation d'I_{131} :
  - 10% à 2 heures,
  - 10% à 6 heures,
  - 19% à 24 heures.

Sur l'image en gamma-caméra, l'aspect est celui d'un nodule chaud à la partie moyenne du lobe droit.
Le reste du parenchyme fixe l'iode faiblement et de façon hétérogène. La moitié supérieure du lobe gauche n'est pas visible. Après test de Werner, la fixation s'abaisse

à 7%, 6% à 2 heures, 3% à la 24ème heure : le nodule fixant apparait plus nettement.
Le test au perchlorate de potassium est négatif : après ingestion de 400 mg le taux de fixation passe de 8% à 7%, donc pratiquement inchangé.

La T.S.H. plasmatique est à 100 µunités/ml, taux très supérieur à la normale.

L'évolution spontanée est favorable.
Madame Bre... se sent mieux, plus active, la bouffissure disparait.

- iode total : 10 µg/100ml,
- thyroxinémie : 11 µg/100ml,
- indice T.B.C. normal à 1,10,
- indice F T_4 = 1.

.../...

C O M M E N T A I R E S

La relation de ces deux observations appelle quelques remarques préliminaires, indispensables pour la suite de ce travail.

Il semble que l'on puisse, en première approximation, intégrer le myxoedème à l'amiodarone dans le cadre, désormais classique, des myxoedèmes à l'iode.

En effet, l'amiodarone est une molécule à très haute teneur iodée (74,64mg pour un comprimé de 200mg) et apparait donc comme une cause importante de surcharge iodée dans la pharmacopée actuelle, d'autant que certaines thérapeutiques, cause classique de surcharges iodées (à visée anti-asthmatique et anti-athérogène notamment) ont perdu à l'heure actuelle beaucoup de leur intérêt.

La première observation de myxoedème et de goître à l'iode aurait été rapportée par P. Lechelle et F. Troisier (18) concernant un myxoedème sévère apparu à la suite de 80 injections intra-musculaires de lipiodol chez un homme de 80 ans. On avait supposé alors, sans pouvoir l'affirmer, que l'excès d'iode pouvait avoir " saturé le corps thyroïde et bloqué sa fonction formatrice d'iode organique ".
Puis les observations se multiplièrent, le plus souvent à la suite d'injections intra-musculaires de lipiodol Barreau 1952 (19).
Quelques années plus tard, en 1958-1962 des cas analogues ont été rapportés, mais cette fois, avec une étude biologique par iode radio-actif (J. Decourt et coll.) (20,21).

.../...

Dans le même temps à l'étranger, notamment en Angleterre et aux Etats Unis, des observations étaient publiées par Morgan et Trotter (1953) (22), Rubinstein et Oliver en 1957 (25), Paley, Sahel et Yalou en 1958 (26), Paris et coll. en 1960 (27), Oppenheimer enfin (28), concernant surtout des asthmatiques traités depuis longtemps par des solutions iodées bucales. Ces observations avaient surtout le mérite de mettre en évidence la régression du goître et du myxoédème après interruption du médicament contenant l'iode, démontrant ainsi son rôle prédominant dans l'instauration des troubles thyroïdiens (29).

On doit à Paley et coll. (26) la première étude, à propos de cas analogues des conditions du métabolisme de l'iode avec étude à l'iode radio-actif et épreuve au thiocyanate de potassium.

Sur le plan expérimental, il faut surtout retenir les travaux de Wolff et Chaikoff en 1948 (30), sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir à propos de la physiopathologie.

CONDITIONS ETIOLOGIQUES

Il faut tout d'abord souligner que ces accidents thyroïdiens par Cordarone sont d'une fréquence qui parait peu élevée par rapport au nombre de sujets soumis à une telle thérapeutique : de l'ordre de 200.000 en France depuis l'introduction du produit (1968)
La fréquence des cas signalés et publiés se situe autour de 0,015% en ce qui concerne l'hyperthyroïdie et 0,003% pour l'hyperthyroïdie (30).
Cette notion recoupe ce qu'on savait sur les surcharges iodées par " produits classiques " (32).

Le sexe semble jouer un certain rôle puisque nous retrouvons six femmes pour trois hommes, ce qui correspond d'ailleurs à la prédominance féminine bien classique de la pathologie thyroïdienne et ce d'autant plus que les affections coronariennes sont plus fréquentes chez l'homme, tout au moins jusqu'à un certain âge.
Ici, l'âge des malades est assez élevé : 66,8 ans en moyenne, âge auquel les deux sexes sont touchés avec autant de fréquence par la maladie angineuse.

Les antécédents sont plus intéressants à étudier: en effet, ils sont retrouvés chez 2 malades de Massin (15)

- observation 2 : hypothyroïdie
- observation 3 : radio-iode administré à dose thérapeutique pour insuffisance coronarienne
- Le malade de Guinet (16) avec notion d'un goître de petit volume, auquel se surajoute une cholécystographie en cours de traitement.
- enfin dans notre première observation il existait des antécédents d'hyperthyroïdie traitée par l'iode.

.../...

L'affection pour laquelle le médicament a été donné joue certainement un rôle indéniable par le biais de l'insuffisance rénale modérée par athérosclérose qui contribue à prolonger la demi-vie de l'iode dans l'organisme (c'est bien le cas de notre observation N° 1).

Quant au rôle direct joué par Cordarone, ceci nous amène à préciser :

. La durée du traitement est, en général assez longue, s'étalant entre 1 et 20 mois sauf dans l'observation 3 de Massin où il faut noter toutefois la prise d'une dose d'iode thérapeutique deux ans auparavant.
La durée moyenne du traitement s'établit donc autour de 10,12 mois. Sans que l'on puisse faire de comparaisons précises, notons toutefois que le myxoédème à l'iode par thérapeutique classique se produit au bout d'un temps sensiblement plus long, quelques années, en général (32).

. Les doses reçues sont donc assez considérables, d'autant que dans tous les cas sauf deux, le traitement était continu : c'est d'ailleurs dans l'une de ces deux observations (obs. 4 de Massin) que s'observe la durée la plus longue de traitement : 20 mois, alors que par ailleurs n'existait pas d'antécédent thyroïdien .
En ce qui concerne nos deux malades , ils ont reçu respectivement :

- 64 grammes de produit correspondant à 24 grammes d'iode au total (observation N° 1)
- 228 grammes de produit correspondant à 85,5 grammes d'iode au total (observation N° 2).

En résumé, on note une survenue plus fréquente chez la femme, relativement âgée, surtout s'il existe des antécédents thyroïdiens et d'autant plus que le médicament est pris d'une façon continue et à posologie élevée.

.../...

Toutes ces données recoupent quelque peu celles des myxoedèmes par surchargœs iodées classiques, en notant toutefois une plus grande rapidité d'apparition du déficit thyroïdien en cas de surcharge par Cordarone. On note la même incidence, en ce qui concerne les antécédents thyroïdiens, en particulier les goîtres (J. Decourt) (32); cet auteur faisant remarquer que " si l'on craignait jadis " l'iode Basedow " qui ne s'observe plus guère, on doit redouter les poussées de goître, éventuellement associées à une insuffisance thyroïdienne".

.../...

Auteurs et cas	Sexe	Age	Antécédents et/ou circonstances favor.	Dose quotidienne (g/j)	Durée en mois
Massin 1	M.	70	0	0,40 g	10
2	F.	65	Hypothyroïdie (?)	0,40 g	12
3	F.	65	Radio-Iode	0,40 g	1
4	F.	57	0	0,40 g 20/30	20
Guinet 1	F.	60	Goître + Cholécysto.	0,60 g	5
Rosenthal 1	M.	76	0	0,30 g	6
Observations personnelles					
1	F.	71	Hyperthyroïdie	0,40 g 20/30	8
2	F.	71	0	0,40 g	19

ETUDE CLINIQUE

Dans tous les cas, l'hypothyroïdie avait un caractère très accusé qui d'ailleurs motivait la consultation et amenait au diagnostic.
Il faut souligner la rareté du goître qui n'apparaît que dans deux cas :
observations 1 et 4 de Massin, encore s'agit-il dans le premier cas " d'un corps thyroïde palpable " et dans le deuxième " d'un petit goître ".
Le goître est, au contraire, retrouvé de façon très fréquente au cours des surcharges iodées habituelles, entraînant un myxoedème (J.Decourt et coll.) : selon ces auteurs, l'observation d'un myxoedème franc sans hyperthyroïdie serait même exceptionnelle (32).
Toutefois, l'appréciation du volume d'un corps thyroïde est souvent malaisé chez un myxoedèmateux et ce, d'autant plus, que l'évidence du tableau clinique a pu conduire à palper le corps thyroïde un peu rapidement.

Enfin, l'évolution apporte un argument majeur, comme nous le montrera l'étude du diagnostic étiologique exact de l'hypothyroïdie.

.../...

ETUDE PARA-CLINIQUE

Du point de vue biologique, l'étude des différents paramètres thyroïdiens se révèle particulièrement difficile au cours des traitements par l'amiodarone (15). En effet la surcharge iodée invalide les mesures de captation du radio-iode ; d'autre part, si le T_3 test (test de Hamolsky) n'est pas modifié, il prend tout son intérêt par comparaison avec le taux de T.B.G..
Le taux du P.B.I. ne reflète en général que l'importance de la surcharge iodée et ne donne aucune idée valable de l'iode proprement hormonal.
Quant aux techniques de séparation sur résines cationiques donnant des résultats satisfaisants au cours des surcharges iodées habituelles (29), elles sont là aussi prises en défaut (15).
De toute façon, les différentes données biologiques ne mettent en évidence, outre la carence hormonale, que la surcharge iodée mais ne fournissent pas à l'heure actuelle la preuve que celle-ci est bien la cause de l'insuffisance thyroïdienne, si bien que seule l'évolution ultérieure favorable fournit la preuve cruciale du rôle joué par la surcharge iodée (29).
Disons enfin, pour la bonne compréhension de ce qui va suivre que les différentes données sont conformes à celles recueillies dans les surcharges iodées classiques.
Il y a mise en réserve d'un important pool iodé saturant le secteur minéral extra-thyroïdien avec conservation de la fixation de l'iodure par la thyroïde, mais inhibition de l'hormonogénèse.

.../...

L'IODEMIE STABLE

Les chiffres d'iodémie totale et protidique sont très élevés, permettant ainsi d'apprécier l'importance de la saturation iodée, jusqu'à 600µg/100ml dans l'observation de Guinet (16) respectivement 270µg/100 et 37µg/100 dans nos deux observations.

Plus importante est l'évolution du taux de l'iodure plasmatique, mesurable seulement par une méthode indirecte (15) ce qui nécessite une étude cinétique à l'aide d'un traceur radio-actif comportant des mesures successives de l'iodurie 125 (I ur) et de la radioactivité urinaire cumulative (R.A.ur) dans un intervalle de temps donné : une mesure de la concentration radio-active (C.R.tm) du plasma au temps moyen de cet intervalle, situé dans la phase tardive où la fonction est de premier ordre.

$$I\ plasm. = C.R.A.tm \times \frac{(\ Iur\ )}{(\ R.A.\ ur\ )}$$

Les résultats obtenus dans les cas de Guinet et de Massin (obs. 1 et 4) (17,78, 24,4, et 19,2µg/100ml) excèdent les chiffres observés chez le sujet normal habituellement inférieur à 0,5µg/100 (33).

L'IODURIE

L'élimination d'iodure dans les urines dans les cas où elle a été mesurée était toujours très importante : 6,5 , 0,77, 9,9mg/24 heures pour les malades de Massin ; 4,62mg/24 heures pour le malade de Guinet, un mois après l'arrêt du traitement avec des mesures allant de 1,26mg/24 heures à 6,12mg/24 heures.

Donc une élimination iodée massive persiste bien après l'arrêt du traitement (iodurie normale, de l'ordre de 100 à 300µg/ 24 heures (29).

.../...

L'HORMONONEMIE

La séparation sur résine cationique donne des chiffres supérieurs à ceux auxquels on pouvait s'attendre ; en particulier ceux de Massin se situent entre 2 et 10 avec une moyenne de 7,5 µg/100ml ; par contre le dosage de T_4 par compétition se révélait plus fiable, puisqu'il fournissait des chiffres en accord avec la clinique: 0,65µg/100ml en particulier dans notre première observation.

Enfin le T_3 test est en rapport.

Test T_3 x index Godlden N = 0,93 ± 0,10

xx Triosorb N = 30 ± 3%

Auteurs	Iodémie totale µg/100	Iodémie protid. µg/100	Iodémie minérale µg/100	Iodurie µg/24h	Iodémie hormonale µg/100	T_4 Compétition µg/100	Test T_3
Guinet	680	600	17,78	4620		0,7	21,3^{xx}
Massin							
1	200		24,4	6500	4,8		0,98^{x}
2	70				3,6		0,61^{x}
3	60			770	2		0,84^{x}
4	267		19,2	10	10	2	0,73^{x}
Rosenthal		25			10		
Obs. personnelles							
1		270				0,65	
2		37				5,8	1,04

.../...

COURBE DE FIXATION DE L'IODE RADIO-ACTIF

La mesure de la fixation d'I_{131}, complétée par le test au perchlorate de potassium fournit les renseignements les plus intéressants, en particulier, sur la cinétique de l'iode thyroïdien et son état à l'intérieur du parenchyme.

La fixation est conservée, d'intensité modérée, parfois abaissée mais surtout à maximum précoce (nécessitant des prélèvements dès les premières heures) suivie d'un plateau à pente plus ou moins rapide selon les cas traduisant la fuite des iodures hors de la thyroïde (29). Celle-ci est bien mise en évidence par le test au perchlorate " qui provoque la libération des réserves d'iodures non organifiés " (34), par des décharges massives d'iode intrathyroïdien de l'ordre en général des 2/3 - 63% dans notre première observation - dans un court délai : 60 ou 90mn.

En outre, P. Guinet (16) a pu préciser l'évolution dans le temps de ces deux phénomènes. Son malade gardait une courbe de fixation de ce type jusqu'à 6 mois après l'examen et le retour à une ascension lente de type habituel seulement au bout de 8 mois, l'iodémie protidique étant d'ailleurs normale.

Quant au test au perchlorate, il exerce une action prolongée inhibitrice sur la captation et un délai de 10 jours environ était nécessaire pour que la courbe reprenne son aspect entérieur à la prise du médicament. (16)

.../...

Courbe de fixation à l'iode radio actif et test au $K C LO_4$

AUTEURS	1h	2h	3h	4h	6h	24h	48h	72h	Test $KCLO_4$
GUINET I_{131}									
9/3/70		23		20	16				
11/3/70 I.V.		25		19	18,5				82% (90mn)
28/4/70 I.V.		24		20	20				
16/9/70 I.V.		3							
16/11/71 I.V.		8		13	16				
MASSIN I_{131} I.V.									
1	30				21			5	66% (60mn)
2			17			5	2,5		63% (60mn)
ROSENTHAL I_{131}									
Observations pers.									
1		15			12	8,5			63% (65mn)
2					5	6	5,5		

.../...

CINETIQUE DE L'IODURE

Compte tenu de la physiopathologie déjà esquissée, il parait important de mesurer le taux de captation absolu d'iode stable par la thyroïde.

En effet, l'étude de la fixation thyroïdienne peut être prise en défaut lors des surcharges iodées importantes (34) - la fixation étant alors minime ou nulle, du fait essentiellement d'une dilution isotopique de l'iode radio-actif.

Le taux de captation absolu d'iode stable A.U.I. exprimé en g/heure se calcule généralement par la formule ci-dessous :

A.U.I. g/heure = C.I.T.ml/mn X P.I.I.µg/100ml X 0,6

où C.I.I. représente la clearance de l'iode plasmatique pour le corps thyroïde et P.I.I. le taux d'iodure stable plasmatique (35).

La valeur de A.U.I. est de l'ordre de 2,4µg/heure ± 1,3

Dans l'observation de P. Guinet, seul cas où elle ait été mesurée, la captation absolue d'iode stable par la thyroïde atteignait un chiffre de 103µg/heure, donc très nettement augmenté, surtout en rapport d'ailleurs avec l'élévation du taux d'iodure stable plasmatique (P.I.I.) à 17,78µg/100 (normal 0,5µg/100), alors que la clearance thyroidienne était abaissée à 9,66ml/mn.

Etant donné le rôle essentiel joué par le rein dans l'élimination de l'iode, sous forme d'iodure surtout, on conçoit l'importance revêtue par la clearance rénale pour l'iode elle-même directement reliée à la fonstion rénale.

Or, si la clearance rénale de l'iode est indépendante du taux d'iodure stable plasmatique (34), par contre celui-ci (P.I.I.) dépend de la clearance rénale pour l'iode (36). Celle-ci était normale dans le cas de Guinet : 25,38ml/mn alors qu'elle était abaissée à 10,8ml/mn et 14,4ml/mn dans les observations 1 et 4 de Massin.

.../...

ETUDE DE L'AXE THYRO-HYPOPHYSAIRE

Elle a pu être pratiquée dans le cas rapporté par Guinet et coll. et dans nos deux cas, montrant une stimulation hypophysaire intense, chiffres de T.S.H. plasmatiques élevés, comme le souligne encore la négativité du test de Quérido compatible donc avec une très forte stimulation endogène.

En outre, le test de Werner était positif dans le cas de Guinet (cf tableau).

GUINET	Fixation thyroïdienne en % I_{132}			Dosage T.S.H.	
Dates	2h	4h	6h	biologique (ng/ml)	Radio-Immuno (µU /ml)
23/03/70	21	20	17	254	30,4
31/03/70 après II_3 100 g/j/6j	3,5	3	0	0	6,2
3/04/70 après TSH 100 /j/3j	25	21,5	20		

.../...

	Fixation thyroïdienne en %			Dosage T.S.H. Radio Immunologique (μU/ml)
	2h	6h	24h	
Obs. 1 31/12/71	15	12	8,5	84
Stimulat. T.S.H.	13	13	8	
Obs. 2				> 100

Enfin la recherche d'auto-anti-corps anti-thyroïdiens était négative dans le cas de Guinet ainsi que dans nos observations où les taux retrouvés n'étaient pas significatifs :

- 1/5 pour les anticorps anti-thyroglobulique,
- 1/20 pour les anticorps anti-microsome.

.../...

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme de cette endocrinopathie iatrogène pose sans aucun doute des problèmes très intéressants sur le plan théorique et contribue à renouveller certaines notions de physiologie de la thyroïde, bien qu'à l'heure actuelle, les hypothèses soient plus nombreuses que les certitudes.

Comme on l'a déjà vu, il semble que l'on puisse ranger le myoedème par Cordarone dans le vaste cadre des myxoedèmes à l'iode dont on sait, par ailleurs (Guinet) (37) qu'il est susceptible, outre le myxoedème vrai, de s'exprimer sous des formes plus discrètes telle que poussée goîtrigène simple, voire infra-clinique, simple courbe de refus, aspect commun et habituel des saturations iodées.

Plusieurs hypothèses, dont certaines sont actuellement caduques, ont été proposées pour expliquer la baisse de l'hormonogénèse thyroïdienne,

. en particulier un effet purement histologique, connu en fait dans les hyperplasies basedowiennes (phénomènes d'involution iodée) et dans certains goîtres expérimentaux avait été invoqués devant certains infiltrats de lymphocytes puis rejetée du fait de sa rareté.

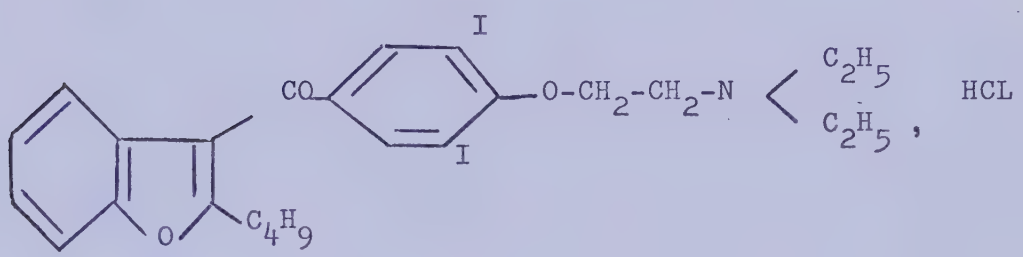
. une interférence avec l'action de la T.S.H. avait été soutenue par Albert en 1946 du fait de l'inversion des effets thyréo-stimulants par l'iode élémentaire. On peut rapprocher de cette hypothèse, la rareté du goître constatée dans ces observations de myxoedème par Cordarone, par rapport aux étiologies habituelles de surcharges iodées.

En particulier du fait d'analogies structurales entre la molécule d'amiodarone et les hormones thyroïdiennes, on

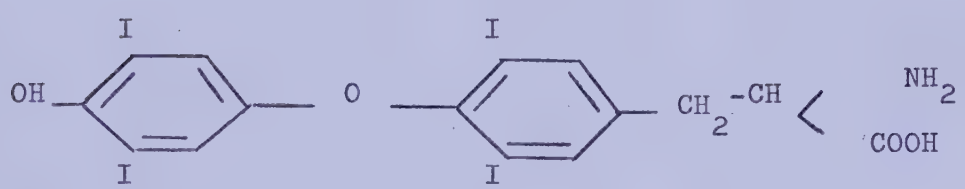
.../...

pouvait postuler un effet direct du produit inhibiteur au niveau de l'hypophyse, analogue au mécanisme de feed-back bien connu de la physiologie thyroïdienne.

Molécule de Cordarone



Molécule de Thyroxine (T_4)



Mais cette hypothèse est démentie par l'élévation des taux plasmatiques de T.S.H., dans les trois cas où ils ont été mesurés, confirmant d'ailleurs avec la négativité du test de Quérido, l'hyperstimulation endogène du parenchyme thyroïdien.

En fait, le rôle joué par l'iode sous forme d'iodure semble essentiel pour expliquer la physiopathologie des troubles. Et, à cet égard l'amiodarone apparait comme une cause privilégiée de surcharge iodée importante.

En effet, selon Broekhuysen et coll (38,39) on peut décrire :

.../...

. une accumulation lente du produit qui pour des doses quotidiennes de 300mg, aboutit à un stockage de l'ordre de 2 à 3 grammes d'iode, répartis dans tout l'organisme et en particulier dans le muscle strié et la graisse,
. au bout de plusieurs semaines de traitement, lorsque l'état d'équilibre est atteint, l'apport quotidien sera équilibré par l'excrétion, en majorité fécale.
La voie urinaire ne réprésenterait en définitive que 11% de l'ensemble des sécrétions, l'élimination sous forme d'iodure ne représenterait que 60 à 80% de l'iode urinaire: elle est évaluée à 9mg/24 heures pour une posologie de 300mg/24 heures (38).

Après interruption du traitement, la demi-vie du produit dans l'organisme est évaluée à 28 jours en moyenne par Broekhuysen (38) alors que Massin trouve des valeurs notablement plus élevées de l'ordre de 60 jours (15).
Pour comprendre le rôle joué par l'iodure il faut se reporter aux expériences déjà anciennes de Wolff et Chaikoff en 1948 qui montraient de façon expérimentale chez le rat qu'à partir d'un certain apport iodé, il existait une diminution de la production hormonale, surtout par baisse de l'organification de l'iode, donc tout au début de la synthèse hormonale (40).
Plusieurs précisions intéressantes concernant ce phénomène sont à souligner .
Bien que l'on mesure habituellement la concentration d'iodure sérique (chiffres limites de 20 à 35µg/100ml), c'est en fait la concentration intrathyroïdienne qui est en cause (41) ; ainsi Raben (23) a pu montrer que la décharge obtenue par le thiocyanate restituait à la cellule son potentiel d'hormonogénèse malgré une iodémie toujours aussi haute (16).

.../...

. L'analyse des glandes inhibées montre une élévation du rapport MIT/DIT, une réduction des iodothyronines et une modification des courbes des caractéristiques de sédimentation de la thyroglobuline qui passe de 19 S. à 17 S..

Le phénomène est auto-aggravant, en ce sens que plus l'inhibition de l'organification s'accentue, plus le pool intra-thyroïdien s'accroit par non fixation sur la thyroglobuline, véritable cercle vicieux.

. Mais surtout, dans les conditions physiologiques (et expérimentales...), le phénomène de Wolff et Chaikoff est transitoire, car un échappement se produit en un ou deux jours " véritable soupape de sécurité " s'intégrant dans un mécanisme local d'auto-régulation qui porte d'ailleurs essentiellement sur le transfert intrathyroïdien d'iode du plasma (42). P. Guinet et coll. font justement remarquer que la situation pathologique nait au fond à partir du moment où le mécanisme d'auto-régulation ne joue plus et non pas tellement à cause d'un trouble de l'organification. La traduction biologique de ce mécanisme d'adaptation par abaissement de la clearance thyroïdienne pour l'iode est la courbe de refus. Chez leur malade, le calcul montre malgré une iodémie minérale élevée, une captation absolue 40 fois supérieure à la normale alors que la clearance n'était diminuée que de moitié (16).

Il semble d'ailleurs que l'effet Wolff et Chaikoff soit utilisé à des fins thérapeutiques et explique partiellement au moins les effets de l'iodothérapie dans la maladie de Basedow (43,44).

Et d'ailleurs, Savoie et Jungers ont pu montrer que la décharge d'iode sous l'influence de thiocyanate, dans ces cas d'hyperthyroïdie, était superposable à ce que l'on obtenait dans les troubles de l'hormonogénèse par surcharge iodée (45).

.../...

Quant à expliquer l'effet limitant de l'iode sur l'organification, on en est réduit aux hypothèses.

. un effet æspécifique interférant avec l'oxydation du glucose a été proposé par Vanderlaan sur les glandes stimulées par T.S.H.. Il pourrait ainsi y avoir une diminution de production de T.P.N.H. qui altérerait secondairement une activité peroxydasique.

. Mais on retient généralement un effet direct sur les mécanismes d'oxydation de l'iode. En particulier Fawcett et Kirkwood postulent la formation d'un composé anormal I_3 incapable d'ioder la thyroglobuline et quittant rapidement la glande comme composé anormal.

. Plus récemment Nunez (46) a proposé une explication ingénieuse : l'enzyme correspondant à l'oxydation de l'iodure et à l'organification, est porteuse de 2 sites, l'un pour l'iode, l'autre pour la thyroglobuline. Ces deux substrats étant échangeables, on comprend qu'un excès d'iode puisse saturer les deux sites et rende impossible l'organification proprement dite.

Savoie, analysant la cinétique de l'iodure dans les troubles de l'hormonogénèse par surcharge iodée, sur la base d'un système tri-compartimental obtenu après traitement des résultats par ordinateurs, suggère un trouble de transfert des iodures à travers les membranes cellulaires et en particulier thyroïdiennes (46).

. Enfin, certains auteurs, Burgï et coll, en particulier, abordent le problème sur le plan histologique. Ils rappellent tout d'abord que la sécrétion d'hormones thyroïdiennes se fait en plusieurs étapes dont la première est la phagocytose ou endocytose de colloïde par les cellules épithéliales. Leurs travaux précisent en accord avec ceux de Burke que l'iodure bloque la sécrétion à une réaction postérieure à l'endocytose et qu'il pourrait éventuellement empêcher la fusion des gouttellettes colloïdales avec les lysosomes ou inactiver les enzymes protéolytiques lysosomales : ils terminent toutefois en précisant bien que des

.../...

travaux ultérieurs seront nécessaires pour confirmer leurs hypothèses... (40).

Quelques soient les incertitudes des shémas physio-pathologiques actuels, un fait demeure et retient l'attention de tous les auteurs (41, 29, 16) c'est la rareté extrême de ces myxoedèmes à l'iode malgré le nombre considérable de médications iodées utilisées et diffusées : pas moins de 280 spécialités relevées en 1967 (47), ce qui incite à faire intervenir une prédisposition particulière, surtout une anomalie mineure de l'hormonogénèse jusque là inapparente, démasquée par la surcharge iodée.

C'est d'ailleurs bien ce qui ressort de l'observation privilégiée de P. Guinet et coll. (16) qui ont pu étudier le fils de leur malade, porteur avant toute exploration d'un goître euthyroïdien avec fixation normale de l'iode radio-actif.

L'absorption de 600mg d'amiodarone par jour pendant 14 jours créait un véritable effet Wolff et Chaikoff expérimental avec, en particulier test au perchlorate positif, alors que des contrôles (4) effectués dans des conditions variables de posologie chez des sujets normaux entrainaient le phénomène de refus habituel (cf tableau)

Fixation thyroïdienne de Fur... Alfred (33 ans) Obs. P. Guinet

DATES	1h	1.½	2h	4h	6h
19/3/1970			32	39	40,5
20/3/1970			25	26	25
3/7/1970 après amiodarone 600mg/j/14j.			11	11	10
10/7/1970	14	5	2		

↑ ingestion de 400mg de KCLO per os.

Donc cet exemple particulièrement démonstratif emprunté à Guinet montre bien qu'une anomalie latente de l'hormonogénèse apparait comme facteur favorisant, voire indispensable pour certains (42). Le trouble de l'hormonogénèse créé ou révèlé par les surcharges iodées, est analogue en particulier par le test au perchlorate, au trouble de l'hormonogénèse congénital de type I (29) qui se caractèrise par l'incapacité pour la thyroïde d'incorporer l'iode dans la thyroglobuline.

On sait que les autres troubles intéressent de la même manière les autres étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes et se transmettent tous comme un trait héréditaire autosomique récessif (48).

Si ces rapprochements sont intéressants, ils ne peuvent à eux seuls prétendre tout expliquer. En effet, nous avons vu que le vice initial résidait dans la perte de l'auto-régulation physiologique du transfert d'iodure et non dans un trouble de la fonction d'organification.

Ceci dit l'étude des troubles congénitaux de l'hormonogénèse, loin d'être complète, révèle que plusieurs vices enzymatiques peuvent s'associer. Rappelons par ailleurs que dans un autre domaine de la pathologie thyroïdienne-les goîtres endémiques - on invoque là aussi des phénomènes de prédisposition génétique (Bartels cité par Guinet) (49).

Sur le plan pratique, en l'absence de dépistage des troubles enzymatiques thyroïdiens, il convient avant toute prescription de produits iodés et notamment de Cordarone de s'enquérir du passé du malade et en particulier des antécédents thyroïdiens quelqu'ils soient.

.../...

Mais faut-il pour autant refuser à ces malades le bénéfice d'un médicament souvent indispensable ?

Non certainement pas, comme le soulignent justement A. Barillon et J. Himbert (50) qui, tout en ne négligeant pas les risques courus, recommandent une utilisation à doses minimes et surtout sous surveillance stricte.

.../...

CONCLUSIONS

L'amiodarone (CORDARONE) nouvel antiangoreux permet à de nombreux insuffisants coronariens de mener une existence relativement confortable par la suppression ou la réduction du nombre des crises; particulièrement maniable et de faible toxicité, elle représente selon les cardiologues,une médication susceptible d'agir dans des cas où d'autres traitements à visée identique sont inefficaces et se classe donc parmi les meilleurs antiangoreux.

Sa haute teneur en iode, explique qu'elle prenne place parmi les nombreuses médications à l'origine d'une surcharge iodée. Toutefois, dans un nombre de cas restreint , il est vrai surtout lorsqu'il existait des antécédents thyroïdiens, son emploi à long terme peut entrainer l'apparition d'une insuffisance thyroïdienne.
La meilleure prévention de ces accidents réside :
a) d'une part, avant l'instauration du traitement, dans l'intérrogatoire soigneux des malades à la recherche d'antécédents personnels ou familiaux de manifestations thyroïdiennes quelqu'en soit la nature.
Au moindre doute une exploration thyroïdienne est justifiée, ainsi qu'un bilan des fonctions rénales chez ces sujets, volontiers athéromateux.

b) d'autre part, dans l'instauration, après une dose d'attaque, rapidement dégressive, une fois l'effet obtenu d'une dose d'entretien minimum correspondant au maintien de l'effet thérapeutique, le plus souvent d'ailleurs, selon une prescription séquentielle que permet l'action rémanente du produit.

.../...

Malgré ces précautions, en particulier de prescription, une surcharge iodée avec hypothyroïdie demeure possible comme en témoignent deux observations de cette thèse. C'est dire, la nécessité d'une surveillance régulière clinique et biologique (reflexogramme achilléen, dosage du cholestérol, dosage de T_4 par compétition, si possible) afin de déceler le plus tôt possible un trouble thyroïdien qui, à notre connaissance, a toujours été réversible, après arrêt de la médication.
Une meilleure connaissance des effets secondaires de la Cordarone doit contribuer encore à améliorer les résultats obtenus.

*
* *

BIBLIOGRAPHIE.

1) R. CHARLIER, A. BAUDINE, F. CHAILLET et G. DELTOUR

Recherche dans la série des benzofurannes. XXV.
Effets hémodynamiques de l'Amiodarone chez le chien.
(Acta Cardiologica, 1967, XXII, fas. 4 pp 323-349

2) A. BAUDINE, F. CHAILLET, R. CHARLIER et A. HOSSLET

Recherche dans la série des benzofurannes XXVI.
Effets pharmacologiques généraux de l'Amiodarone
(Archives Internationales Pharmacodynamiques, 1967, 169, N° 2

3) R. CHARLIER, G. DELTOUR et A. BAUDINE

Recherche dans la série des benzofurannes XXVII.
Antagonisme de l'Amiodarone vis-à-vis de certains effets cardio-vasculaires et métaboliques des cathécolamines chez le chien.
(Archives Internationales de Physiologie et de Biochimie 1967, 75).

4) P.R. MORET, D. BOUFAS et P.C. FOURNET

Propriétés pharmacologiques d'un nouvel antiangoreux l'Amiodarone.
(Schweiz. Med. Wschr, 1969, 99 N° 30, pp 1090-1095)

5) R. CHARLIER ET G. DELTOUR

L'Amiodarone : freinateur adrénergique au niveau du Myocarde
Sous presse. Consulter "Documentation Cordarone" Laboratoire LABAZ.

6) J. BROEKHUYSEN

Etude de l'influence de l'Amiodarone sur le métabolisme oxydatif du myocarde.

Journées Internationales de Chimie analytique.

7) VASTESAEGER M, GILLOT P. et ROSSON G.

(Acta Cardiologica, 1967, 22, 483

8) BERNAL P., ABITEBOUL J.

(Semaine des Hôpitaux, 1968, 44, 2338)

9) MORIAU M.

(Communication personnelle, 1963)

10) DELEIXHE A.

Communication Personnelle, 1963

11) FACQUET J, NIVET M.

Communications au 5ème congrès de Cardiologie ATHENES, 1968

12) BARZIN J et FRESON A.

Bruxelles Médical, 1968

13) SOLVAY H.

Compte rendu d'expérimentation (à paraître)

14) Docteur NEGRE, cité par A.M. Pochulu

Thésaurismose cornéenne par Cordarone. Intégrité sémiologique des autres structures oculaires. Déductions physiopathologiques et prophylactiques.
Thèse 1970, Bordeaux.

15) J.P. MASSIN, P. THOMOPOULOS, J. KARAM et J.C. SAVOIE.

Le risque thyroïdien d'un nouveau corono-dilatateur iodé, l'Amiodarone (Cordarone)
Annales d'Endocrinologie, Paris 1971, 32, pp 437-448

16) P. GUINET, G. POUSSET, J. BRIERE et G. GRAND SMITH BIANCHI

Myxoédème à l'iode au cours d'un traitement à l'Amiodarone.
(Lyon Médical, 1971, 226, 14, pp 167-171).

17) D. ROSENTHAL, J.C. SAVOIE, S. MELMAN, A. EPOIS et A. MATHIVAT.

Insuffisance thyroïdienne secondaire à un traitement par l'Amiodarone, à propos de 2 cas
(Concours Médical, 1972, 94, pp. 7539-7547).

18) LECHELLE P., TRAISIER Mme F.

Observation d'un cas de myxoédème acquis de l'adulte, consécutif à des injections intra-musculaires d'huile iodée.
(Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1950, 66, pp. 960-962).

19) BAREAU A.

Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1952 68, 423.

20) DECOURT J., FAUVERT R., GENNES J.L. de, SAUCIER G.

Myxaédème avec goître par trouble de l'hormonogénèse intrathyroïdienne d'apparition tardive chez un adulte.
(Annales d'endocrinologie (Paris), 1958, 19, pp. 343-355).

21) DECOURT J., FAUVERT R., GENNES J.L. de, SAUCIER G.

Epilogue d'une observation de myxaédème avec goître par trouble acquis de l'hormogénèse thyroïdienne. Notion d'injections antérieures d'huile iodée ; guérison clinique.
(Annales d'endocrinologie (Paris), 1962, 23, pp. 221-224)

22) MORGANS M.E., TROTTER W.R.,

Two cases of myxaedema attributed to iodine administration
(Lanet, 1953, 2, pp. 1335-1337).

23) RABEN M.S.

The paradoxical effects of thiocyanate and of thyrotropin on the organic lunding of iodine by the thyroïd in the presence of large amount of iodide
(Endocrinoly, 1949, 45, pp 296-304).

24) TURNER H.H, HOWARD R.B.

Goiter from prolonged ingestion of iodide.
(J. Clini. Endocir, 1956, 16, pp. 141-145

25) RUBINSTEIN H.M., OLIVER L.

Myxaédeme induced by prolonged iodite administration
New England J. Méd. 1957, 256, pp, 47-52).

26) PALEY K.R., SOBEL E.S., YALOW R.S.

Some æpect of thyroïdal iodine metabolism in iodine induced kypothyroidism, J. Clin. Endocr. 1958, 18, pp. 79-90

27) PARIS J., MAC COHAMEY W.M., OWEN C.A., WOOLNER L.B., BAHU R.C.
Iodide goiter, J. Clin. Endoc. 1960, 20, pp 57-61

28) OPPENHEIMER J.H., MC PHERSON H.T.
The syndrome of iodide induced goiter and myxaedema
A Mer. J. Med., 1961, 30, pp 281-288.

29) J. DECOURT
Goîtres et insuffisances thyroïdiennes par surcharges iodées
Vie Médicale, 1972, 37, novembre/4

30) Evaluation et conditions du risque thérapeutique
Cordarone, Laboratoires Labaz,pp 21.

31) Ph. MORAND, J. BENATRE, G. VIAU, Cl. CARLI-BASSET, JL. LAINE
J.L. NEEL, M. BROCHIER et R. RAYNAUD
Etude clinique et histologique (ultrastructure) de la pigmentation par le chlorhydrate d'Amiodarone.
Semaine des Hôpitaux, 1972, 48, n° 8, 553-563.

32) J. DECOURT, J.C. SAVOIE et M. HAUTECOUVERTURE
Aspects cliniques des goîtres par l'iode
Actualités endocrinologiques, 1970, 11, 111-127

33) E.M.C. J.C. SAVOIE
Glandes endocrines

34) J.C. SAVOIE et J.P. MASSIN
Exploration fonctionnelle et topographique des goîtres dits simples
Revue du Praticien, 1970, XX, pp. 651-665

35) F. BERTHERENE
Technique et intérêt chez l'homme de la mesure de la captation absolue de l'iode stable par la thyroïde
Cahiers Médicaux Lyonnais, 46, pp. 3119-3124

36) C. BECKERS, C. VAN YPERSCLE de STRIBOU, C. CORNETTE et E. COCHE (Louvain)
Le métabolisme de l'iode dans l'insuffisance rénale grave et effets de l'hémodialyse.
La Revue Française d'Endocrinologie Clinique, nutrition et métabolisme, 1970, XI, pp. 233-237.

37) P. GUINET
Les goîtres avec hyperthyroïdies
Revue du Praticien, 1968, XVIII, pp. 2131-2145.

38) BROEKHUYSEN J., R. LARUEL et R. SION
Etude comparée du transit et du métabolisme de l'Amiodarone chez diverses espèces animales et chez l'homme.
Documentation Labaz, février 1969.

.../...

39) BROEKHUYSEN J. R. LARUEL et R. SION

Recherches dans la série des Benzofurannes XXXVII
Etude comparée du transit et du métabolisme chez diverses espèces animales et chez l'homme.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1969, 177, 340

40) H. BURGI, A. RADVILA et H. STUDER (Berne, Suisse)

Effets de doses pharmacologiques d'iodures sur la glande thyroïde de rat in vivo. Influence de la T.S.H. sur le bloc Wolff-Chaikoff Observations histologiques.
Revue Française Endocrinolo. Clin., 1970, 11, 5, 419-425

41) R. MORNEX, F. BERTHEZENE et J. BRIERE

Mécanisme des goîtres à l'iode
Actualités Endoc. Paris 1970, 11, 129-137

42) H. SIDNEY, INGBAR et KENNETH A WAEBER

Glande thyroïde . Williams traité d'endocrinologie
Flammarion (Médecine-Science) pp 149, PP 280

43) Gilbert DREYFUS

Thyrotoxicose basedowienne
E.M.C. Glandes endocrines, 1003, A $^{110}_{2}$, 1972

44) H. CHIMENES

Les Cahiers de Médecine.Les hyperthyroïdies, 13è année, n° 17, 1972 pp. 1197

45) J.C. SAVOIE et P. JUNGERS

Mécanismes du trouble de l'hormogénèse thyroïdienne dans les surcharges iodées. Comparaison du test à l'iodure avec le test du thiocyanate.
Annales d'Endocrinologie, Paris, 1963, 24, pp. 975-984

46) J.C. SAVOIE, J.P. MASSIN et G. VALLEE

Cinétique de l'iodure chez l'homme. Analyses par ordinateur et modèle tri-compartimental.
I) Application à l'athyroïdie et au goître simple .
II) Application aux anomalies de l'hormogénèse thyroïdienne avec test au perchlorate positif
Annales d'Endocrinologie (Paris), 1970, 31, pp. 688-706

47) J.R. CORMON, H. CHOISY et J. VALEYRE

Liste des médicaments contenant de l'iode perturbant l'exploration fonctionnelle de la thyroïde.
Annales Méd. de Reims, 1968, 5, pp. 67-70

48) R. JOSEPH, P. CANLORBE et J.C. JOB

Les anomalies congénitales de l'hormogénèse thyroïdienne
II) Etude biologique. La Presse Médicale, 1962, 70, pp. 711-714

49) P. GUINET

Physiopathologie et classification des goîtres simples
La Revue du Praticien, 1970, XX, pp. 631-648

50) A. BARILLON et J. HIMBERT

Amiodarone et Thyroïde
Presse Médicale, 1971, 79, pp. 1498

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Robert MALLET

Vu
Le Doyen de la Faculté de Médecine
de
Créteil

M. RAPIN

Vu
Le Président de Thèse

J. HAZARD